Lane Medical Library

Aus dem Physiologisch-Chem. Institut der Universität Hamburg.
(Direktor: Prof. Otto Schumm)

Ueber die photosensibilisierende Wirkung von Porphyrinen.

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
EINER
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER
HAMBURGISCHEN UNIVERSITÄT

VORGELEGT VON
WERNER DANKMEYER
AUS MÜLHEIM AN DER RUHR.

1930
GEDRUCKT BEI RIEFLING & WEINGÄRTNER, HAMBURG 20
NIENDORFERSTRASSE 136

Referent:
Prof. Dr. med. O. Kestner.

Unter dem Begriff der Photosensibilisation versteht man bekanntlich das Eintreten biologischer Reaktionen im Körper von Organismen, die willkürlich oder unwillkürlich einer Bestrahlung ausgesetzt gewesen sind. Zum Eintreten dieser Wirkung ist die Anwesenheit besonderer chemischer Stoffe notwendig, die teils bekannt, teils unbekannt sind.

H. v. Tappeiner hat zuerst derartige Wirkungen an tierischen und pflanzlichen Lebewesen beobachtet. Bei der Anordnung seiner Versuche bediente er sich fluoreszierender Farbstoffe, durch die er Lebewesen derart lichtempfindlich machen konnte, daß sie an einer an sich unwirksamen Bestrahlung zu Grunde gingen.

Nach ihm studierte besonders *W. Hausmann* diese Erscheinungen, und zwar bediente er sich bei seinen umfangreichen Untersuchungen des nach dem Verfahren von *Nencki* aus Haemin dargestellten Haematoporphyrins. Er fand, daß Tiere (Mäuse), denen eine schwach alkalische wäßrige Lösung des Haematoporphyrins-Nencki beigebracht war, unter höchst bezeichnenden Erscheinungen erkrankten, sofern sie einige Zeit dem Sonnenlicht ausgesetzt wurden. Je nach dem Intensitätsgrad der Wirkung unterschied er verschiedene Formen: den Lichtschlag, die akute, die subakute und die chronische Form. Als Lichtschlag bezeichnet man nach *Hausmann* die am schnellsten zum Tode führende Wirkung.

Die Tiere verfallen nach ganz kurzem Aufregungsstadium in ein nach kurzer Zeit tödlich endigendes tiefes Koma. In dem Aufregungsstadium dominieren die Reizerscheinungen seitens der Körperoberfläche. Fast mit dem Moment der Belichtung beginnend kratzen und beißen sich die Tiere wütend und benagen alle zugänglichen Körperstellen. Dieses Stadium ist jedoch in den als Lichtschlag bezeichneten Fällen sehr kurz, kann sogar fehlen. Dann stehen die zentralen Symptome im Vordergrund, die oft sofort mit der Belichtung ohne merkliche Latenzzeit auftreten.

Die akute Form nimmt zwar keinen so stürmischen, wohl aber so intensiven Verlauf, daß die Tiere kurze Zeit nach Einsetzen der Belichtung intensivste Reizerscheinungen seitens der Körperoberfläche zeigen. Außer den beim Lichtschlag geschilderten Symptomen sieht man eine nach wenigen Minuten einsetzende Rötung der Ohren, der Schnauze und der Pfoten. Die Augenlider verkleben, und die Tiere werden außerordentlich lichtscheu. Bei einigen in dieser Form verlaufenden Fällen konnte ich eine äußerst hochgradige Empfindlichkeit selbst gegen die leiseste Berührung nachweisen. Nach einiger Zeit, meist sind es 30 bis 40 Minuten, werden die Tiere matt und liegen vollkommen apathisch da. Teilweise ist Dyspnoe vorhanden. In diesem Stadium tritt dann gewöhnlich nach einer Stunde, manchmal mit agonalem Tetanus, der Tod ein.

Bei der subakuten Form fallen am meisten die hochgradigen Hautoedeme auf. Der Kopf erscheint mächtig gedunsen, der Nasenrücken ist stark gewölbt, und die Ohren stehen in charakteristischer Weise vom Kopf ab. Auch diesen Erscheinungen geht ein gewisses Aufregungsstadium voraus. Der Tod erfolgt meist nach einigen Tagen.

Wenn es durch geeignete Dosierung des Haematoporphyrins und der Belichtung gelingt, die Tiere am Leben zu halten, so treten nach 4 bis 7 Tagen die Erscheinungen der chronischen Form auf. Die Ohren werden pergamentartig, beginnen sich nahe der Ansatzstelle zu demarkieren und fallen schließlich ganz ab. Ringförmiger Haarausfall um die Augen ist regelmäßig, wogegen umschriebener Haarausfall an anderen Körperstellen, besonders auf dem Rücken, nicht so oft gesehen wird.

Aehnliche Erscheinungen sind vereinzelt bei kranken Menschen beobachtet worden, ohne daß ihnen ein photosensibilisierender Stoff beigebracht worden wäre. Daß aber bei solchen Vorgängen ein Vertreter dieser Gruppe chemischer Stoffe wirksam sein muß, ist nach dem kühnen Selbstversuch von *Meyer-Betz* nicht zu bezweifeln. *Meyer-Betz* injizierte sich selbst eine Lösung des Haematoporphyrins-Nencki und konnte nach der darauf vorgenommenen Belichtung einzelner Stellen seines Körpers die unter der akuten und subakuten Form beschriebenen krankhaften Veränderungen beobachten.

Unter den auf Photosensibilisation beruhenden Krankheiten verdient der von *H. Günther* erkannte Fall von Haematoporphyria congenita (Petri) besondere Beachtung. — In der Anamnese dieses Patienten findet sich die Angabe, daß er seit dem zwanzigsten Lebensmonat allsommerlich Bläscheneruptionen im Gesicht und an beiden Handrücken bekam. Daß diese Eruptionen von der Sonnenbestrahlung abhängig waren, geht daraus hervor, daß sie im Frühjahr erst einige Tage nach der Belichtung, im Sommer nur wenige Minuten darauf auf-

traten. Während der Wintermonate war der Patient frei von diesen Erscheinungen. Die subjektiven Empfindungen waren dabei heftigstes Brennen, kein Jucken. Eine weitere auffällige Erscheinung war die dauernde Ausscheidung eines stark rot bis bordeauxrot gefärbten Harnes, der seine Farbe einem hohen Gehalt an Porphyrinfarbstoffen verdankte. Dieser Porphyrinfarbstoff des Harnes bestand nach den Feststellungen von *H. Fischer* nicht aus dem aus Blutfarbstoff darstellbaren Haematoporphyrin, sondern aus einem Gemisch des bis dahin unbekannten Uroporphyrins und Koproporphyrins.

Fischer bewies gleichzeitig, daß diese Körper ebenfalls stark photosensibilisierend wirken. Daraus ergab sich zwangsweise die Annahme, daß diese photosensibilisierenden Stoffe im Blute des Patienten kreisen müßten, und tatsächlich gelang es *O. Schumm*, den vermuteten Porphyringehalt dieses Serums erstmalig auf spektrochemischem und spektrographischem Wege nachzuweisen.

Auch in den Faeces des Kranken fand *H. Fischer* einen bis dahin noch nicht beobachteten hohen Gehalt an Koproporphyrin. Der zeitweise zwar schwankende, jedoch immer abnorm hohe Gehalt von Harn und Faeces des Kranken an den genannten Porphyrinen, sowie der damit parallel gehende Porphyringehalt des Blutes konnte von *O. Schumm* in den folgenden Jahren oft bestätigt werden. Späterhin sind noch einige derartige Fälle beobachtet worden.

In neuerer Zeit sind zwei weitere Porphyrine als Produkte des menschlichen Organismus aufgefunden worden, die Haematerinsäure *(A. Papendieck)*, Syn. Protoporphyrin = Kämmerers Porphyrin, und das Kopratoporphyrin, Syn. Deuteroporphyrin *(O. Schumm und W. Dankmeyer)*.

Chemie der Porphyrine.

Porphyrine sind hochmolekulare Umwandlungsprodukte der Farbkomponente des Blutfarbstoffs, des Myochroms, Myohaematins und Cytochroms, ferner des Chlorophylls. Sie können als Derivate eines Tetrapyrrolkörpers, des Porphins aufgefaßt werden. Die durch Abbau des Haematins auf natürlichem oder künstlichem Wege entstehenden Porphyrine, Haematerinsäure (Protoporphyrin), Kopratoporphyrin (Deuteroporphyrin), Mesoporphyrin, Haematoporphyrin Nencki, enthalten 2 Carboxylgruppen, während die dem Haematin chemisch etwas ferner stehenden Porphyrine, das Koproporphyrin und das Uroporphyrin, 4 bezw. 8 Carboxylgruppen enthalten.

Porphyrine bilden Eisenkomplexverbindungen, z. B. die Haematerinsäure das Haematin. Alle Porphyrine geben ausgezeichnete Absorbtionsspektra.

Die Haematerinsäure, eisenfreies Haematin, ist der Hauptbestandteil des Porphyringemenges, das nach den Beobachtungen *J. Snappers* im Gefolge von Magen- und Darmblutungen in pathologisch vermehrter Menge in den Faeces auftritt. Sie wurde daraus erstmalig von *A. Papendieck* in roher Form abgeschieden und später von *H. Fischer* mit dem von ihm aus Eierschalen dargestellten Ooporphyrin identifiziert. Beide sind identisch mit dem von *O. Schumm* nach der Salzsäure-Chloroform-Methode aus

Haemoglobin dargestellten d-Haematoporphyroidin, das später von *A. Papendieck* und *K. Bonath* uach der Hydrazin-Eisessig-Methode in größeren Mengen rein dargestellt und unter dem Namen Haematerinsäure beschrieben wurde. Sie ist durch die von *O. Schumm* beschriebenen Spektralreaktionen leicht von den übrigen natürlichen Porphyrinen zu unterscheiden.

Bei der grob chemischen Betrachtung könnte es erscheinen, als ob alle diese Körper, die ja denselben Molekülkern haben, sich auch biologisch gleich oder wenigstens ähnlich verhalten müßten. In der Tat bestehen aber sehr große Unterschiede in der pharmakologischen Wirkung, die zweifellos auf die feineren Unterschiede im chemischen Bau zurückzuführen sind.

Durch ausgiebige vergleichende Versuche *H. Fischers* sind wir über die photodynamische Wirkung des Uroporphyrins und des Koproporphyrins sehr gut orientiert. Desgleichen ist uns die photodynamische Wirkung der Haematerinsäure im Vergleich mit dem Haematoporphyrin-Nencki durch die Versuche *B. Grzeschiuchnas* bekannt.

Es erscheint nun wünschenswert, nachdem auch das Kopratoporphyrin in menschlichen Exkreten festgestellt und seine Reindarstellung gelungen ist, auch dieses Porphyrin auf seine etwaige sensibilisierende Wirkung und auf deren Stärke im Vergleich mit der anderer Porphyrine zu prüfen, umsomehr, als wir bei einzelnen Patienten beträchtliche Mengen fast ausschließlich dieses Porphyrins gefunden haben.

Um einen derartigen Körper auf seine photosensibilisierende Eigenschaft zu untersuchen, verfährt man nach *W. Hausmann* derart, daß man kleine Säuger (Mäuse oder Ratten), denen man eine schwach alkalische wäßrige Lösung des zu untersuchenden Stoffes beigebracht hat, in bestimmter Weise einer Bestrahlung aussetzt, während ein zweites gleich vorbehandeltes Tier als Kontrolle vor jeder Belichtung geschützt wird.

Hausmann hat bei seinen Versuchen Sonnenlicht, künstliche Höhensonne und eine Osram-Glühlampe (3000 Kerzen) verwandt, während ich, wie weiter unten auszuführen sein wird, außer diesen Strahlenquellen noch eine sogenannte „Heizsonne“ zu meinen Versuchen herangezogen habe.

Um eine Absorption irgendwelcher Strahlen bei der Belichtung zu vermeiden, verwandte ich möglichst weitmaschige Drahtkäfige, was nebenbei noch den Vorteil hat, daß in ihnen keine höhere Temperatur zustande kommt, als die Temperatur im Versuchsraum beträgt, ein Umstand, der, wie sich im Lauf der Untersuchungen ergab, von höchster Wichtigkeit ist. Aus diesem Grunde wurde auch bei allen Versuchen die Temperatur innerhalb der Käfige gemessen.

Zum Lösen der Porphyrine benutzte ich n/40 Kalilauge, in der eine vollkommene Lösung der Farbstoffe eintrat. Ich glaube, daß durch die angewandte kleine Menge einer derart schwachen alkalischen Lösung den Tieren kein Schaden zu-

gefügt wird; jedenfalls habe ich bei Leerversuchen, wo nur das Lösungsmittel injiziert und dann bestrahlt wurde, außer einer geringen Salivation nie andere krankhafte Erscheinungen gesehen.

Bezüglich der Applikation erschien mir die Injektion unter die Rückenhaut am einwandfreiesten. Wenn man auch bei dieser Methode auf den Vorzug der rascheren Resorption wie bei der intraperitonealen Injektion verzichtet, so vermeidet man andererseits die Erscheinungen des peritonealen Shoks.

Meine unter Beobachtung dieser Maßregeln vorgenommenen Untersuchungen über die angenommene verschiedenartige photosensibilisierende Wirkung der drei Porphyrine: Uroporphyrin, Koproporphyrin und Kopratoporphyrin bei weißen Mäusen haben nun zu folgenden Ergebnissen geführt.

Als das weitaus am stärksten lichtgiftig wirkende Porphyrin ist hiernach in Uebereinstimmung mit den Ergebnissen *H. Fischers* das Uroporphyrin anzusehen, mit dem es gelang, bei einer Dosis von 0,062 mg innerhalb einer immerhin kurzen Zeit einen letalen Erfolg zu erzielen, während Kopratoporphyrin in gleicher Menge erst nach geraumer Zeit zum Tode führte, und gar Koproporphyrin in dieser Dosis überhaupt nicht letal wirkte. Am besten kann man die Verschiedenheit der photosensibilisierenden Wirkung an folgender Tabelle überblicken:

	Letale Wirkung des		
mg	Uroporphyrins in Minuten	Kopratoporphyrins in Minuten	Koproporphyrins in Minuten
1,0	40—45	60—65	70—75
0,5	45—50	80—85	95—100
0,25	100—110	120—130	150—165
0,125	150—160	170—175	225—240
0,062	210—245	ca. 18 Std.	

In dieser Tabelle ist jedoch nur die letale Wirkung der drei Porphyrine berücksichtigt. Parallel dazu laufen in ihrer Intensität auch die Reizerscheinungen seitens der Körperoberfläche. Die mit Uroporphyrin geimpften Tiere gebärden sich nach kürzester Zeit wie rasend. Sie laufen wie wild in ihrem Käfig umher, wenn man nur daran klopft. Sie sind es auch, die, wie bereits erwähnt, so außerordentlich empfindlich gegen Berührung sind.

Die mit Kopratoporphyrin geimpften Tiere verhalten sich etwas ruhiger. Als höchsten Ausdruck ihrer Erregung springen sie wohl einmal an die Decke ihres Drahtkäfigs und klettern da herum. Sonst lassen sie sich ohne Abwehr oder Schmerzensäußerung berühren.

Als letztes ist auch hier hinsichtlich seiner Wirkung das Koproporphyrin zu nennen. Die damit geimpften Tiere verhalten sich meist ganz ruhig und fahren nur ab und zu auf, um sich zu beißen und zu kratzen. Bei ihnen habe ich nie Krämpfe, wie sie bei den mit Uro- und Kopratoporphyrin geimpften Tieren vorkommen, beobachtet.

Wie bereits erwähnt, benutzte ich bei meinen Untersuchungen außer dem natürlichen Sonnenlicht auch noch andere Strahlenquellen: Erstens eine Osram-Nitraglühlampe 110 Volt, 400 Watt. Mit dieser Lampe konnte bei fast allen Versuchen hochgradige Sensibilisierung erzielt werden, die in einigen Fällen der durch Sonnenbestrahlung erreichten gleichkam oder sie sogar übertraf. Bei diesen Versuchen fiel mir auf, daß die Erscheinungen mit Aenderung des Abstandes zwischen Lampe und Versuchstier sozusagen schlagartig wechselten. So vertrugen die Tiere die Bestrahlung in einem Abstande von 50 cm relativ gut. Sie zeigten lediglich leichte Reizerscheinungen seitens der Körperoberfläche. Sowie aber die Lampe bis auf 25 cm genähert wurde, setzten hochgradige Sensibilisierungserscheinungen ein, wie sie den unter der akuten Form beschriebenen entsprechen. Es war nun nicht anzunehmen, daß es sich hierbei nur um eine Wirkung des kurzwelligen Anteils des sichtbaren Spektrums handelt, denn die etwa von dem Metallfaden ausgehenden ultravioletten Strahlen werden ja schon von dem Lampenglas größtenteils, bezw. ganz absorbiert. Vielmehr schien mir die Wirkung durch die Konzentration der langwelligen Strahlen hervorgerufen zu werden, die ihren Ausdruck in einer erhöhten Temperatur findet. Bei einem Abstand von 50 cm betrug die Temperatur in dem Drahtkäfig 25 °, bei 25 cm Abstand 34 °.

Mehrere zur Klärung dieser Frage vorgenommene Versuche fielen positiv aus.

Ueber dem Käfig einer mit 1,5 mg Uroporphyrin geimpften weißen Maus wurde ein Wasserfilter angebracht, das ständig mit filtriertem

kalten Wasser beschickt wurde. Hierdurch gelang es, die Temperatur im Käfig bei einem Lampenabstand vou 25 cm auf 22° zu erniedrigen. Das Tier zeigte während einer halbstündigen Bestrahlung keinerlei Erscheinungen, außer daß es sich wiederholt die Augen putzte, was wohl auf die intensive Lichtfülle zurückzuführen ist. Nun wurde das Wasserfilter entfernt, und bereits nach 3 Minuten setzte ein wütender Juckreiz ein, dem nach 10 Minuten weiterer Bestrahlung aufgeregtes Hin- und Herlaufen des Tieres folgte. Nach 30 Minuten Exitus unter Krämpfen.

Bei diesem Versuch hat sich also herausgestellt, daß zum Hervorrufen der akuten Sensibilisierungserscheinungen ein gewisser langwelliger Anteil des Spektrums nötig ist. Es lag nun die Frage nahe, ob es nicht möglich sei, nur durch langwellige Strahlen derartige Wirkung hervorzurufen. Zu diesem Zweck stellte ich eine Reihe von Versuchen an, bei denen als Strahlenquelle eine der gebräuchlichen „Heizsonnen" benutzt wurde. Die von mir benutzte Lampe erzeugt im Käfig bei einem Abstande von 120 cm eine Temperatur von 35°. Die Heizspirale glüht hellrot und gibt ein Spektrum, das außer einem ziemlich hellen Rot und einem etwas schwächeren Gelb noch ein schwaches Grün erkennen läßt. Es ist also auszuschließen, daß bei einer Bestrahlung mit dieser Heizsonne irgendeine Lichtwirkung zustande kommt. Um eine gleichzeitige Einwirkung selbt nur diffusen Tageslichtes zu vermeiden, wurden die Tiere in einem abgedunkelten Raum bestrahlt. Ebenso wurden auch bei diesen Versuchen wie bei den vorher erwähnten Untersuchungen gleichzeitig mit n/40 Kalilauge geimpfte Tiere mitbestrahlt. Und nun stellte sich die überraschende, meines Wissens bisher nicht bekannte Tatsache heraus, daß auch diese Art der Bestrahlung eine Sensibilisierung zur Folge hat, die mit der durch Lichtstrahlen erzeugten Sensibilisierung fast übereinstimmt.

Wohl ist von *Tappeiner* und *Jodlbauer* betont worden, daß bei der photodynamischen Wirkung längerwellige Strahlen mitwirken müßten, aber daß diese Wirkung auch nur durch rote und infrarote Strahlen erzielt werden könne, dafür habe ich in der mir verfügbaren Literatur bisher keine Angaben gefunden. Vielmehr weisen *Hausmann* und *Arzt* in der *biochemischen Zeitschrift von 1914, S. 67* darauf hin, daß gerade das sichtbare Spektrum im Bereich von etwa 500 $\mu\mu$ bei der experimentellen Sensibilisierung wirksam sei, und sprechen von einer Additionswirkung der Strahlen dieses Bereichs mit ultravioletten Strahlen. Dabei betont *Hausmann* ausdrücklich, daß eine experimentelle Sensibilisierung durch ultraviolette Strahlen allein nicht möglich sei, eine Tatsache, die sich bei meinen Bestrahlungsversuchen mit einer „künstlichen Höhensonne" bestätigte. Ebensowenig konnte ich aber auch trotz zahlreicher Versuche eine experimentelle Sensibilisierung durch Addittionswirkung,

wie sie *Hausmann* beobachtete, feststellen. Und das ist meiner Meinung nach darauf zurückzuführen, daß ich bei diesen Versuchen durch entsprechende Regelung des Abstandes zwischen Versuchstier und Lampe (25 cm) niemals eine Temperatur von 22° überschritt, während *Hausmann* bei seinen Versuchen 30° protokolliert.

Bei allen Versuchen (es wurde in zweimaliger Sitzung je 4—5 Stunden belichtet) konnte ich nur parallel verlaufende Erscheinungen zwischen Versuchstier und Kontrolltier beobachten, und zwar: leicht gerötete Ohren, geringen Juckreiz, Mattigkeit, nach einigen Tagen Ekzema solare. 7—8 Tage nach der Bestrahlung waren bei beiden Tieren die Ohren abgefallen, der Kopf und der Rücken fast haarlos, Erscheinungen, die man demnach auf die Wirkung allein der Höhensonne und nicht des Porphyrins zurückführen muß.

Mit einem Schlage änderte sich jedoch das Bild, wenn man mit der Höhensonnenbestrahlung noch eine Bestrahlung mit der Heizsonne kombinierte, so daß zu der intensiven Lichtwirkung noch eine Wärmestrahlung hinzukam. (Die kombinierte Bestrahlung besteht in einer gleichzeitigen Bestrahlung mit Heizsonne und Höhensonne. Dabei ist der Abstand der Heizsonne so gewählt, daß in dem Drahtkäfig eine Temperatur von 32° herrscht. Der Brennerabstand der Höhensonne beträgt 30 cm.) Bei dieser Bestrahlung erfolgte bei allen porphyringeimpften Tieren die photosensibilisierende Wirkung in der akuten Form, mit Juckreiz, hochgradigen Erregungszuständen und kurzfristig erfolgendem Tode, während die Kontrolltiere sich lediglich wie bei der Höhensonnenbestrahlung verhielten.

Nach den Ergebnissen dieser Untersuchungen muß man wohl den Begriff der Additionswirkung bei der experimentellen Sensibilisierung in dem Sinne abändern, daß es sich dabei um eine Addition der roten und infraroten Strahlen, und nicht der ultravioletten mit den Strahlen um 500 $\mu\mu$ handelt.

Ich glaube auf Grund meiner Versuche annehmen zu können, daß die ultravioletten Strahlen beim Zustandekommen photodynamischer Erscheinungen garnicht oder nur in sehr geringem Maße beteiligt sind. Eine andere Frage ist die, inwieweit sie an dem Grad der Erscheinungen beteiligt sind. —

Am Ende meiner Ausführungen ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn *Professor O. Schumm,* der mir die Anregung zu dieser Arbeit gab und dazu bereitwilligst Material und Platz zur Verfügung stellte, meinen Dank auszusprechen. Ferner bin ich Herrn *Professor Dr. F. Peemöller* vom hiesigen Institut für physikalische Therapie für die Ueberlassung einiger Lampen zu Versuchszwecken zu großem Dank verpflichtet und möchte auch ihm an dieser Stelle nochmals danken.

PROTOKOLLE

über

Bestrahlungsversuche mit natürlichem Licht.

Kopratoporphyrin.

	Menge des Porphyrins	Lösungsmittels	
M 1	2,5 mg	1 ccm	Diffuses Licht. Nach 12 Std. Schwanz und Pfoten blaurot. Nach 24 Std. eingegangen.
M 2	2,5 mg	1 ccm	Sofort Sonne, nach 5 Min. Juckreiz, 10 Min. Unruhe und Springen. Tot nach 40 Min.
M 3	2,5 mg	1 ccm	Dasselbe Verhalten wie M 2. Tot nach 45 Min.
M 4	2,0 mg	1 ccm	Sofort Sonne. Nach 1 Min. lebhafter Juckreiz. 15 Min. nach der Injektion Schnauze, Pfoten und Schwanz blaurot. Nach 1/2 Std. Belichtung dunkel gestellt. 48 Std. darauf diffuses Licht, nach 10 Min. Juckreiz, nach 3/4 Std. Unruhe. Nach 2 Std. liegt das Tier apathisch da, fährt nur ab und zu auf, um sich wütend zu kratzen. Dann 3 Tage dunkel gestellt. Die Ohren haben jetzt eine hellbräunliche Farbe bekommen und fühlen sich pergamentartig an, starke Venenzeichnung, sonst ist das Tier munter. Sofort mit der neuen Belichtung setzt ein starker Juckreiz ein, das Tier sucht Schatten und liegt nach 1 1/2 Std. wieder vollkommen apathisch da. Wieder dunkel gestellt. Am nächsten Tage sind die Ohrmuscheln abgefallen, und

			an der Injektionsstelle beginnt das Haar auszufallen. Die Maus macht einen moribunden Eindruck, lebt jedoch noch am nächsten Tage und scheint sich etwas erholt zu haben. Sie wird nach einigen Tagen, während derer sie keinerlei wesentliche Erscheinungen mehr bot, getötet.
M 5	2,0 mg	1 ccm	Sofort Sonne. Nach 7 Min. Belichtung fängt das Tier an, sich wütend zu kratzen. 3 Min. darauf Unruhe und Springen. Tot unter Krämpfen nach 50 Min.
M 6	2,0 mg	1 ccm	Sofort Sonne. Nach 5 Min. Juckreiz, 10 Min. Unruhe. Tot nach 45 Min. Urin schwach rot gefärbt.
M 7	1,0 mg	1 ccm	Sofort Sonne. Nach 15 Min. Juckreiz, Unruhe (Springen). Nach 60 Min. tot.
M 8	1,0 mg	1 ccm	Dunkel gestellt. Nach 23 1/2 Std. Sonne. Sofort Juckreiz und Unruhe. Nach 20 Min. Augen verklebt, liegt apathisch da. Schwanz, Pfoten und Schnauze blaurot. Nach 3/4 Std. wieder Springen. Dunkel gestellt, nach 16 Std. tot aufgefunden.
M 9	1,0 mg	1 ccm	Sofort bei Belichtung matt, Augen verklebt. 16 Std. dunkel gestellt. Dann nach 5 Min. Belichtung lebhafter Juckreiz. Nach 2 1/2 Std. tot.
M 10	1,0 mg	1 ccm	Sofort Sonne. Nach 5 Min. Juckreiz, 15 Min. Unruhe. Tot nach 60 Min.
M 11	1,0 mg	1 ccm	Dasselbe Verhalten wie M 10. Tot nach 65 Min.
M 12	0,5 mg	1 ccm	11 Uhr Injektion, dunkel gestellt. 11 1/2 Uhr Sonne. Sofort aufgeregt, Juckreiz, verquollene Augen, Schwanz und Pfoten blaurot. Nach 15 Min. bewegungslos. Dunkel gestellt (1 Std.) etwas erholt. Bei Belichtung sofort wieder unruhig, Juckreiz. 18 Std. dunkel gestellt. Tot aufgefunden.
M 13	0,5 mg	1 ccm	Dunkel gestellt. Nach 24 Std. in die Sonne. Sofort Unruhe, Springen, Juckreiz. Nach 5/4 Std. tot.
M 14	0,5 mg	1 ccm	Sofort Sonne, nach 10 Min. Juckreiz, Unruhe nach 15 Min. Tot nach 80 Min.
M 15	0,5 mg	1 ccm	Sofort Sonne. Nach 15 Min. Juckreiz, nach 20 Min. Unruhe. Tot nach 85 Min.

M 16	0,4 mg	1 ccm	Sofort in die Sonne, nach 10 Min. Juckreiz, dann, da keine Sonne mehr, ins Dunkle. Nach 18 Std. diffuses Licht, keinerlei Erscheinungen. Lebt noch.
M 17	0,25 mg	1 ccm	Sonne. Nach 22 Min. Juckreiz, Unruhe nach 30 Min. Tot nach 120 Min unter Krämpfen.
M 18	0,25 mg	1 ccm	Sonne. Nach 20 Min. Juckreiz, nach 30 Min. Unruhe. Tot nach 130 Min.
M 19	0,125 mg	1 ccm	Sonne. Sofort Juckreiz. Nach 4 Std. moribund, dunkel gestellt. Nach 16 Std. tot.
M 20	0,125 mg	1 ccm	Sonne. Nach 15 Min. Juckreiz, 20 Min. Unruhe. Tot nach 160 Min.
M 21	0,125 mg	1 ccm	Sonne. Nach 5 Min. Juckreiz. Tot nach 175 Min.
M 22	0,062 mg	1 ccm	Sonne. Nach 15 Min. Juckreiz. Nach 4 Std. noch munter, dunkel gestellt. 5 Tage später tot aufgefunden.
M 23	0,062 mg	1 ccm	Sonne. Nach 15 Min. Juckreiz und Unruhe. Am nächsten Tage tot aufgefunden.
M 24	0,062 mg	1 ccm	Dunkel gestellt. Nach 24 Std. belichtet, keine Erscheinungen.
M 25	0,062 mg	1 ccm	10 Min. dunkel, dann belichtet. Nach 10 Min. Juckreiz und Unruhe (Springen). Pfoten, Schnauze und Schwanz blaurot und geschwollen. Nach 1/2 Std. dunkel gestellt. Apathisch. Lebt noch.
M 26	0,062 mg	1 ccm	10 Min. dunkel, dann belichtet. Nach 10 Min. Juckreiz und auch sonst dieselben Erscheinungen wie bei M 25. Nach 3/4 Std. dunkel gestellt. Lebt noch.
M 27	0,05 mg	1 ccm	Sofort Sonne. Nach 15 Min. Juckreiz. Dann 18 Std. dunkel gestellt. 10 Min. Sonne, Juckreiz, dann diffuses Licht. Nach 6 Std. sehr matt. Nach 8 Tagen bei ständigem Aufenthalt in diffusem Licht eingegangen.
M 28	0,05 mg	1 ccm	Nach 32 Std. Dunkelstehen in die Sonne (nur 10 Min.). 3 Tage darauf wieder Sonne. Nach 1 Std. Unruhe, kein Juckreiz. Das linke Auge ist mit Sekret verklebt. Tot nach 3 Std.

Uroporphyrin.

	Menge des Porphyrins	Lösungsmittels	
M 1	1,0 mg	1 ccm	Sonne. Sofort Juckreiz. Unruhe nach 5 Min. Dabei ängstliches Piepen bei Berührung und Abwehrstellung. Tot nach 45 Min. unter Krämpfen und Atemnot.
M 2	1,0 mg	1 ccm	Sonne. Fast dieselben Erscheinungen wie bei M 1. Tot nach 40 Min.
M 3	0,5 mg	1 ccm	Sonne. Nach 15 Min. Juckreiz. Von da an nur noch schlechte Lichtverhältnisse. Nach 1 Std. außerordentlich matt, Augen geschlossen und verklebt. Pfoten, Schnauze und Schwanz blaurot. 18 Std. dunkel gestellt. Wieder verhältnismäßig munter, keine Schmerzensäußerungen bei Berührung. Kopf im ganzen geschwollen, Augen tiefliegend. Bei erneuter Belichtung nahezu sofort dieselben Erscheinungen wie am Tage zuvor. Nach 3 Tagen bei ständigem Aufenthalt in diffusem Licht eingegangen.
M 4	0,5 mg	1 ccm	Sonne. Nach 10 Min. Juckreiz, nach 15 Min. Springen. Dann folgte eine Zeit von ca. einer Stunde, wo keine Sonne schien. 1½ Std. nach der Injektion Abwehrstellung. Nach insgesamt 1¾ Std. plötzlich Krämpfe und Atemnot, Exitus. Der in der Agonie ausgeschiedene Harn war deutlich rot gefärbt. Eine spektroskopische Untersuchung unterblieb, da der Harn nicht rein aufgefangen werden konnte.
M 5	0,5 mg	1 ccm	2 Std. dunkel gestellt, dann Sonne. Dieselben Erscheinungen wie bei M 4. Nach 100 Min. in völlig erschöpftem Zustand dunkel gestellt. Nach 5 Tagen war das Tier wieder vollkommen munter. 5 Std. Sonne. Außer etwas stärkerer Venenzeichnung an beiden Ohren keine

			weiteren Erscheinungen. Nach 2 weiteren Tagen Ohren nekrotisch.
M 6	0,5 mg	0,5 ccm	Sofort Sonne. Nach 10 Min. Juckreiz, nach 15 Min. Unruhe. Tot nach 45 Min.
M 7	0,5 mg	0,5 ccm	Sonne. Nach 8 Min. Juckreiz, Unruhe nach 13 Min. Tod unter den Erscheinungen wie bei M 1.
M 8	0,25 mg	0,5 ccm	Sonne. Nach 15 Min. Juckreiz, nach 20 Min. Unruhe. Tot nach 100 Min.
M 9	0,25 mg	0,5 ccm	2 Std. dunkel, dann Sonne. Nach 15 Min. Juckreiz, nach 20 Min. Springen. 1 Std. belichtet, dann 5 Tage diffuses Licht. Keine Erscheinungen. Auch die dann vorgenommene Sonnenbestrahlung hat keine Folgen.
M 10	0,25 mg	0,5 ccm	Sofort Sonne. Nach 10 Min. wütendes Kratzen und Springen, nach 25 Min. verquollene Augen und Pfoten. Nach 1 1/2 Std. Abwehrstellung. Tod unter Krämpfen nach 2 Std.
M 11	0,25 mg	0,5 ccm	Sonne. Nach 13 Min. Juckreiz, nach 20 Min. Unruhe. Tot nach 110 Min.
M 12	0,125 mg	0,5 ccm	Sofort Sonne. Nach 15 Min. Juckreiz. Unruhe nach 25 Min. Nach 1 1/2 Std. Abwehrstellung. Tod unter Krämpfen nach 2 3/4 Std.
M 13	0,125 mg	0,5 ccm	Sonne. Nach 15 Min. Juckreiz, nach 25 Min. Unruhe. Tot nach 160 Min.
M 14	0,125 mg	0,5 ccm	Sonne. Dasselbe Verhalten wie M 12. Tot nach 150 Min.
M 15	0,062 mg	0,5 ccm	Sonne. Nach 20 Min. Juckreiz, nach 25 Min. Unruhe. Tod unter Krämpfen nach 210 Min.
M 16	0,062 mg	0,5 ccm	Dunkel gestellt (5 Tage). Dann 5 Std. Sonne. Keine Erscheinungen. Am nächsten Tag sind die Augen des Tieres vollkommen verquollen und mit Sekret verklebt. Eine in den Käfig gebrachte Fliege wird von dem Tier wohl wahrgenommen, doch gelingt es ihm nicht, die Fliege zu fangen, da es sich dabei nur allem Anschein nach durch sein Gehör leiten läßt.
M 17	0,062 mg	0,5 ccm	Sofort Sonne. Nach 30 Min. Springen, kein Juckreiz, auch keine anderen Erscheinungen. Dann nach 5 Tagen diffusem Licht wieder 5 Std. Sonne ohne

			weitere Erscheinungen. Am 7. Tag nach der Injektion sind die Ohren nekrotisch abgefallen.
M 18	0,062 mg	0,5 ccm	Sonne, nach 13 Min. Juckreiz und Unruhe. Tot nach 245 Min.
M 19	0,062 mg	0,5 ccm	Sonne. Kein Juckreiz, Unruhe nach 30 Min. Das Tier bot sonst bei dreistündiger Bestrahlung keine weiteren Erscheinungen und lebt noch.

Koproporphyrin.

	Menge des Porphyrins	Lösungsmittels	
M 1	1 mg	1 ccm	Sofort Sonne. Nach 20 Min. Juckreiz. Unruhe nach 1 Std. Tod unter Atemnot nach 70 Min.
M 2	1 mg	1 ccm	Dunkel gestellt, lebt noch.
M 3	1 mg	1 ccm	Dieselben Erscheinungen wie bei M 1, nur tot nach 75 Min.
M 4	1 mg	0,8 ccm	Sofort Sonne. Nach 20 Min. Juckreiz. 1/2 Std. belichtet, dann dunkel gestellt. Nach 18 Std. tot aufgefunden.
M 5	1 mg	0,8 ccm	Dunkel gestellt, lebt noch.
M 6	0,5 mg	1 ccm	Sofort Sonne. Nach 25 Min. Juckreiz. Dunkel gestellt. Nach 18 Std. wieder belichtet, ohne wesentlichen Erfolg. 4 Tage diffuses Licht, dann Sonne. Nach 1 Std. apathisch, 2 Tage später tot.
M 7	0,5 mg	1 ccm	Dunkel gestellt, lebt noch.
M 8	0,5 mg	1 ccm	Sofort Sonne, nach 20 Min. Juckreiz, keine Unruhe. Tot nach 95 Min.
M 9	0,5 mg	1 ccm	Dunkel gestellt, lebt noch.
M 10	0,5 mg	1 ccm	Sofort Sonne. Juckreiz nach 17 Min. Unruhe nach 20 Min. Tot nach 100 Min.
M 11	0,5 mg	1 ccm	Dunkel gestellt, lebt noch.
M 12	0,25 mg	1 ccm	Sofort Sonne. Nach 1/4 Std. keinerlei Erscheinungen. Da keine Sonne mehr, ins Dunkle. Nach 18 Std. noch munter, bei erneuter Belichtung keine Erscheinungen.

M 13	0,25 mg	1 ccm	Dunkel gestellt, lebt noch.
M 14	0,25 mg	1 ccm	Sofort Sonne. Juckreiz nach 25 Min. Tot nach 150 Min.
M 15	0,25 mg	1 ccm	Dunkel gestellt, lebt noch.
M 16	0,25 mg	1 ccm	Sofort Sonne. Dieselben Erscheinungen wie bei M 14. Tot nach 165 Min.
M 17	0,125 mg	1 ccm	Sofort Sonne. Juckreiz nach 53 Min, Tot nach 4 Std. Belichtung.
M 18	0,125 mg	1 ccm	Dunkel gestellt, lebt noch.
M 19	0,125 mg	1 ccm	Sofort Sonne. Juckreiz nach 30 Min. Unruhe nach 35 Min. Tot nach 3½ Std.
M 20	0,125 mg	1 ccm	Dunkel gestellt, lebt noch.
M 21	0,062 mg	1 ccm	Sofort Sonne. Juckreiz nach 45 Min. Keine Unruhe. Tier lebt noch.
M 22	0,062 mg	1 ccm	Dunkel gestellt, lebt noch.
M 23	0,062 mg	1 ccm	Sofort Sonne. Dieselben Erscheinungen wie bei M 21. Tier lebt noch.

PROTOKOLLE

über

Bestrahlungsversuche mit künstlichem Licht.

Kopratoporphyrin.

	Menge des Porphyrins	Lösungsmittels	
M 1	1,0 mg	1 ccm	Osram-Nitraglühlampe (ON). Temperatur 32°. Nach 15 Min. Juckreiz, nach 20 Min. apathisch, unterbrochen von wütendem Kratzen. Nach 40 Min. wieder unruhig. Tot nach 105 Min. Die Agonie dauerte gut 5 Min. Keine Krämpfe. Urin nicht verfärbt. Bei der Sektion fand sich, daß sehr wenig Farbstoff resorbiert war.
M 2	1,0 mg	1 ccm	Dunkel gestellt, lebt noch.
M 3	1,0 mg	1 ccm	ON. Das Tier verhielt sich genau wie M 1, nur erfolgte der Tod 2 Min. später.
M 4	1,0 mg	1 ccm	Dunkel gestellt, lebt noch.
M 5	1,0 mg	1 ccm	ON. Es wiederholte sich dasselbe Bild wie bei M 1 und 3.
M 6	1,0 mg	1 ccm	Dunkel gestellt, lebt noch.
M 7	Kontrolle mit	n/40	Kalilauge. ON. Etwas Juckreiz, sonst keinerlei Erscheinungen. 3 Std. belichtet.
M 8	1,0 mg	1 ccm	Heizsonne. Nach 20 Min. Juckreiz, aber bedeutend intensiver als bei M 1, 3, 5. Reichliche Speichelabsonderung. Später etwas Unruhe. Nach 35 Min. apathisch. 50 Min. taumelnder Gang, mühsame Fortbewegung, anscheinend Parese der hinteren Extremitäten. Tot nach 72 Min.
M 9	1,0 mg	1 ccm	Dunkel gestellt, lebt noch.
M 10	1,0 mg	1 ccm	Dieselben Erscheinungen wie bei M 8.

M 11	Kontrolle mit n/40 Kalilauge.		Heizsonne. Nach 30 Min. Juckreiz und etwas Speichelfluß. Sonst keine Erscheinungen trotz vierstündiger Bestrahlung.
M 12	1,0 mg	1 ccm	Heizsonne. Nach 18 Min. Juckreiz, sonst dasselbe Verhalten wie M 8 und 10. Tot nach 60 Min. unter Atemnot.
M 13	1,0 mg	1 ccm	Dunkel gestellt, lebt noch.
M 14	1,0 mg	1 ccm	Zum Vergleich mit M 1, 3, 5, 8, 10, 12, in die Sonne gestellt. Nach 20 Min. wenig Juckreiz. Keine Unruhe, das Tier liegt im Gegenteil apathisch da. Auch nach 3 Std. weiterer Belichtung keine Erscheinungen. Die Temperatur betrug im Käfig 22°.
M 15	1,0 mg	1 ccm	Höhensonne. 5 Std. bestrahlt. Außer etwas Juckreiz weiter keine Erscheinungen.
M 16	1,0 mg	1 ccm	Dunkel gestellt, lebt noch.
M 17	1,5 mg	1 ccm	Höhensonne. 8 Std. bestrahlt. Keine besonderen Erscheinungen.
M 18, 19, 20	Kontrolle mit n/40 Kalilauge.		Höhensonne. 8 Std. bestrahlt. Geringer Juckreiz, sonst keine Erscheinungen.
M 21	0,5 mg	1 ccm	Höhensonne. 5 Std. bestrahlt. Außer etwas Juckreiz keine Erscheinungen.
M 22	0,5 mg	1 ccm	Dunkel gestellt, lebt noch.

M 15—22 leben noch nach 8 Tagen, nur haben alle Tiere mit Ausnahme der ins Dunkle gestellten Tiere die Ohren verloren. Nach 10 Tagen beginnen an einzelnen Stellen die Haare auszufallen, besonders um die Augen herum.

Koproporphyrin.

	Menge des Porphyrins	Lösungsmittels	
M 1	1,5 mg	1 ccm	ON. Nach 5 Min. Juckreiz, 15 Min. Unruhe. Nach 1 Std. taumelnder Gang, mühsames Vorwärtsschleppen, anscheinend gelähmt. Tot nach 65 Min. Temperatur 34°.
M 2	1,5 mg	1 ccm	Dunkel gestellt, lebt noch.

M 3	1,5 mg	1 ccm	Zum Vergleich mit M 1 in die Sonne gestellt. Temperatur im Käfig 22°. Nach 50 Min. noch kein Juckreiz, nur intensives Putzen. Juckreiz erst nach 1 Std. Trotz dreistündiger Belichtung keine weiteren Erscheinungen.
M 4	1,0 mg	1 ccm	ON. Nach 10 Min. Juckreiz, 15 Min. Unruhe. Nach 1 Std. Lähmung der hinteren Extremitäten Tot nach 70 Min. Temperatur 34°.
M 5	1,0 mg	1 ccm	Dunkel gestellt, lebt noch.
M 6	1,0 mg	1 ccm	wie M 3 behandelt. Dieselben Erscheinungen.
M 7	0,5 mg	1 ccm	ON. Nach 15 Min. Juckreiz, 20 Min. Unruhe. Nach 1 Std. Belichtung taumelnder Gang. 40 Min. später Lähmungserscheinungen. Tod unter Atemnot nach 105 Min. Temperatur 34°.
M 8	0,5 mg	1 ccm	Dunkel gestellt, lebt noch.
M 9	0,5 mg	1 ccm	wie M 3 und 6 behandelt. Dieselben Erscheinungen.
M 10—12	Kontrolle mit		n/40 Kalilauge. ON. Außer geringem Speichelfluß und etwas Juckreiz keine Erscheinungen. 3 Std. bestrahlt. Temperatur 34°.
M 13	1,5 mg	1 ccm	Heizsonne. Nach 5 Min. intensiver Juckreiz, nach 15 Min. apathisch. Tod unter Atemnot nach 105 Min. Temp. 35°.
M 14	1,5 mg	1 ccm	Dunkel gestellt, lebt noch.
M 15	1,5 mg	1 ccm	Heizsonne. Juckreiz nach 10 Min. Intensives Putzen der Augen. Nach 45 Min. apathisch. Tot nach 120 Min. Temperatur 35°.
M 16	1,0 mg	1 ccm	Heizsonne. Juckreiz nach 15 Minuten. Speichelfluß. Nach 16 Std. eingegangen. Temperatur 35°.
M 17	1,0 mg	1 ccm	Dunkel gestellt, lebt noch.
M 18	1,0 mg	1 ccm	Heizsonne. Juckreiz nach 17 Min. Nach 3 Std. Belichtung sehr apathisch. Lebt noch. Temperatur 35°.
M 19	0,5 mg	1 ccm	Heizsonne. Nach 20 Min. Juckreiz, 35 Min. apathisch. Keine weiteren Erscheinungen.

M 20	0,5 mg	1 ccm	Dunkel gestellt, lebt noch.
M 21	0,5 mg	1 ccm	Heizsonne. Dieselben Erscheinungen wie bei M 19. Temperatur 35°.
M 22	0,25 mg	0,5 ccm	Heizsonne. Nach 25 Min. Juckreiz, dann Unruhe. Nach 35 Min. apathisch. Lebt noch.
M 23	0,25 mg	0,5 ccm	Dunkel gestellt, lebt noch.
M 24	0,25 mg	0,5 ccm	Heizsonne. Dieselben Erscheinungen wie bei M 22. Temperatur 35°

Bei allen Versuchen wurden mit n/40 Kalilauge geimpfte Tiere mitbestrahlt, die außer einer geringen Salivation keine besonderen Erscheinungen zeigten.

Uroporphyrin.

	Menge des Porphyrins	Lösungsmittels	
M 1	1,5 mg	1 ccm	ON. 50 cm Abstand (25°). Nach 5 Min. Juckreiz, 15 Min. etwas Unruhe. Nach 2½ Stunden 25 cm Abstand (35°). Beinahe sofort wütendes Jucken und Kratzen. Nach 12 Min. Tod unter Krämpfen.
M 2	1,5 mg	1 ccm	Dunkel gestellt, lebt noch.
M 3	1,5 mg	1 ccm	ON. 40 cm Abstand (30°). Nach 20 Min. Juckreiz und Springen. Nach 2 Std. plötzliche Krämpfe bei Berührung. 5 Min. später Exitus unter Krämpfen und anscheinend großen Schmerzen.
M 4	1,5 mg	1 ccm	ON. 25 cm Abstand. Nach 10 Min. Juckreiz, 20 Min. Unruhe, Zittern in den Hinterbeinen. Nach 40 Min. Tod unter Krämpfen.
M 5	1,0 mg	1 ccm	ON. 25 cm Abstand. Nach 8 Min. Juckreiz. 10 Min. Springen. 25 Min. moribund. Nach 40 Min. Exitus.
M 6	1,0 mg	1 ccm	Dunkel gestellt, lebt noch.
M 7	1,0 mg	1 ccm	ON. 50 cm Abstand. Nach 8 Min. Juckreiz und Beißen des Schwanzes. Kopf verquollen. Nach 2½ Std. 25 cm Abstand. Juckreiz nach ganz kurzer Zeit, dann Unruhe, taumelnder Gang. Nach

			weiteren 5 Min. kein Gefühl mehr für Gleichgewicht, beschleunigte Atmung. Nach 20 Min. tot.
M 8	0,5 mg	0,5 ccm	ON. 50 cm Abstand. Keine Erscheinungen. Nach 2 1/2 Std. 25 cm Abstand. 5 Min. später plötzlich Juckreiz, Abwehrstellung. Berührung löst Krämpfe aus. 10 Min. darauf Krämpfe, Atemnot, Exitus.
M 9	0,5 mg	0,5 ccm	Dunkel gestellt, lebt noch.
M 10	0,5 mg	0,5 ccm	ON. 25 cm Abstand. Nach 10 Min. Juckreiz, nach 15 Min. Springen, nach 1 1/4 Std. Tod unter Krämpfen.
M 11	1,5 mg	1 ccm	ON. Ueber dem Käfig wurde ein Wasserfilter angebracht, das ständig mit kaltem filtrierten Wasser beschickt wurde. Die Temperatur im Käfig betrug dabei 22° bei einem Lampenabstand von 25 cm. Da das Tier nach 1/2 Std. noch keine Erscheinungen bot, wurde jetzt ohne Wasserfilter bestrahlt, mit dem Erfolg, daß schon nach 3 Min. ein wütender Juckreiz einsetzte, dem nach 10 Min. aufgeregtes Hin- und Herlaufen des Tieres folgte. Nach 30 Min. trat der Tod unter Krämpfen ein. Temperatur ohne Wasserfilter 35°.
M 12	1,5 mg	1 ccm	Dieselbe Versuchsanordnung, nur wurde 1 Std. mit Filter bestrahlt, ohne Erfolg. Dann dieselben Erscheinungen wie bei M 11.
M 13 — 16			Dieselbe Versuchsanordnung, mit dem gleichen Ergebnis.
M 17	1,0 mg	1 ccm	Dieselbe Versuchsanordnung. 1 Std. mit Filter bestrahlt. Dann ohne Filter nach 10 Min. Juckreiz, tot nach 40 Min.
M 18	1,5 mg	1 ccm	Heizsonne. Nach 5 Min. Juckreiz, 10 Min. apathisch. Nach 2 Stunden weiterer Belichtung keine besonderen Erscheinungen.
M 19	1,5 mg	1 ccm	Heizsonne. Nach 15 Min. Juckreiz, etwas später Springen. Nach 1 1/2 Std. Tod unter Krämpfen. Rechtes Ohr mit vereinzelten Haemorrhagien bedeckt. Temp. 35°.
M 20	1,5 mg	1 ccm	Heizsonne. Dieselben Erscheinungen wie bei M 19. Temp. 35°.

M 21	1,5 mg	1 ccm	Dunkel gestellt, lebt noch.
M 22	1,0 mg	1 ccm	Heizsonne. Nach 20 Min. Juckreiz, nach 25 Min. Tod unter Krämpfen. Ohren mit kleinen Haemorrhagien übersät. Temp. 35°.
M 23	1,0 mg	1 ccm	Heizsonne. Nach 10 Min. Juckreiz. Nach 2 Std. tot. Temp. 35°.
M 24	1,0 mg	1 ccm	Heizsonne. Nach 15 Min. Juckreiz. Nach 110 Min. tot. Temp. 35°.
M 25	1,0 mg	1 ccm	Dunkel gestellt, lebt noch.
M 26	0,5 mg	0,5 ccm	Heizsonne. Keine besonderen Erscheinungen. Lebt noch. 35°.
M 27	0,5 mg	0,5 ccm	Heizsonne. Nach 35 Min. Juckreiz, sonst keine weiteren Erscheinungen. Temp. 35°
M 28	0,5 mg	0,5 ccm	Dunkel gestellt, lebt noch.

Bei allen Versuchen wurden mit n/40 Kalilauge geimpfte Tiere mitbestrahlt. Sie zeigten außer geringem Speichelfluß und Apathie keine besonderen Erscheinungen.

Bestrahlung mit künstlicher Höhensonne.

Koproporphyrin.

	Menge	Temperatur	
M 1	0,5 mg	20 Grad	5 Std. bestrahlt, keine Erscheinungen außer geringem Juckreiz. Das Tier lebt noch nach 8 Tagen, nur sind die Ohren abgefallen, ebenso bei dem mit Kalilauge geimpften und mitbestrahlten Kontrolltier.
M 2	0,5 mg	20 Grad	5 Std. bestrahlt. Dieselben Erscheinungen wie beiM 1.
M 3	1,0 mg	20 Grad	5 Stunden bestrahlt. Gleiches Verhalten wie M 1 und M 2.
M 4	1,0 mg	22 Grad	Am ersten Tag 4 Std. bestrahlt ohne
M 5	1,0 mg	22 Grad	Erscheinungen. Am zweiten Tag 5 Std. Bestrahlung. Die Tiere leben ebenso wie die Kontrolltiere noch nach 8 Tagen. Die Ohren sind am 7. Tag abgefallen.
M 6	1,5 mg	22 Grad	Behandelt wie M 4 u. 5. Dieselben Erscheinungen.
M 7	1,5 mg	22 Grad	Dieselbe Versuchsanordnung wie bei M 6. Ebenfalls die gleichen Erscheinungen.

Koproporphyrin.

	Menge	Temp.	
M 8 —10	1,5 mg	22 °	In zwei Sitzungen 8 Stunden bestrahlt. Nach 1/2 Std. etwas Juckreiz und etwas später Mattigkeit. Sonst keine Erscheinungen.
M 11—13	1,0 mg	22 °	5 Std. bestrahlt. Etwas Juckreiz und Mattigkeit. Sonst keine Erscheinungen.
M 14—16	0,5 mg	22 °	5 Std. bestrahlt. Es bestand nur etwas Juckreiz.

Bei sämtlichen Tieren, auch bei den mit Kalilauge geimpften, waren nach 8 Tagen die Ohren abgefallen. Nach 10 Tagen beginnen an einzelnen Stellen, besonders um die Augen herum, die Haare auszufallen.

Uroporphyrin.

	Menge	Temp.	
M 17—19	1,5 mg	22 °	5 Std. bestrahlt. Außer Juckreiz keine besonderen Erscheinungen.
M 20—22	1,0 mg	22 °	In zwei Sitzungen 8 Std. bestrahlt. Etwas Juckreiz.
M 23—25	0,5 mg	22 °	5 Std. bestrahlt. Keine Erscheinungen.

Auch bei diesen Tieren und den mitbestrahlten Kontrolltieren treten nach 8 bzw. 10 Tagen dieselben Erscheinungen wie bei den vorher beschriebenen Versuchen auf.

Kombinierte Bestrahlung.

Die kombinierte Bestrahlung besteht aus einer gleichzeitigen Bestrahlung mit künstlicher Höhensonne und Heizsonne. Dabei ist der Abstand der Heizsonne so gewählt, daß in dem Drahtkäfig eine Temperatur von ca. 32 Grad herrscht. Der Brennerabstand der künstlichen Höhensonne beträgt 30 cm.

Kopratoporphyrin.

	Menge	Temperatur	
M 1	1,0 mg	32 Grad	Nach 15 Min. Juckreiz und Unruhe. 1 Std. Mattigkeit. Tod unter Krämpfen nach 2½ Std. Bestrahlung.
M 2	1,0 mg	32 Grad	Dasselbe Verhalten wie M 1.
M 3	0,5 mg	32 Grad	Nach 20 Min. Juckreiz. ½ Std. Unruhe. Nach 2 Std. Bestrahlung moribund. Dunkel gestellt, tot aufgefunden nach 16 Std.
M 4	0,5 mg	32 Grad	Nach 25 Min. Juckreiz. Mattigkeit nach 1 Std. Nach 3½ Std. Exitus unter Krämpfen und Atemnot.

Koproporphyrin.

	Menge	Temperatur	
M 5	1,0 mg	32 Grad	Nach 25 Min. Juckreiz und Unruhe. Tot nach 3 Std.
M 6	1,0 mg	32 Grad	Dasselbe Verhalten wie M 5. Tot nach 2 Std. 50 Min.
M 7	0,5 mg	32 Grad	Nach 30 Min. Juckreiz. Keine Unruhe. Nach 3 Std. matt. Lebt noch.
M 8	0,5 mg	32 Grad	Dasselbe Verhalten wie M 7

Uroporphyrin.

	Menge	Temperatur	
M 9	1,0 mg	32 Grad	Nach 10 Min. Juckreiz und Unruhe. 1/2 Std. später Springen. Nach 1 Std. Mattigkeit. Tod unter Krämpfen nach 2 1/2 Std. Bestrahlung.
M 10	1,0 mg	32 Grad	Dasselbe Verhalten. Tot nach 65 Min.
M 11	1,0 mg	30 Grad	Tot nach 70 Min., sonst Verhalten wie M 10.
M 12	1,0 mg	32 Grad	Nach einstündiger Bestrahlung stellte sich eine Lähmung beider Hinterbeine ein. Sonst das gleiche Verhalten wie M 10
M 13	1,0 mg	32 Grad	Verhalten wie M 10.
M 14	0,5 mg	32 Grad	Bei diesem Tier wieder die typische Abwehrstellung, sonst das gleiche Verhalten wie M 11.
M 15	0,5 mg	32 Grad	Dieselben Erscheinungen wie bei M 11.

Bei allen Versuchen wurden gleichzeitig mit n/40 Kalilauge geimpfte Tiere mitbestrahlt, ohne daß sie irgendwelche besondere Erscheinungen zeigten. Die Tiere leben noch, ihre Ohren waren 8 Tage nach der Bestrahlung abgefallen.

Literatur.

Fischer, Hans:

1. Ueber das Urinporphyrin, Hoppe-Seyler Bd. 95, S. 39.
2. Ueber das Kotporphyrin, Hoppe-Seyler Bd. 96, S. 148.
3. Ueber Porphyrinurie, M. m. W. 1916, S. 377.

Grzeschiuchna, B.:

1. Zur Kenntnis der natürlichen Phorphyrine mit besonderer Berücksichtigung des prim. Haematoporphyrins und seiner pharmakologischen Wirkung. Inaugural-Dissertation.

Günther, Hans:

1. Die Bedeutung des Haematoporphyrins in Physiologie u. Pathologie. Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und path. Anatomie der Menschen und Tiere. 1920, S. 609.
2. Die Haematoporphyrie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 105, S. 89.

Hausmann, W.:

1. Grundzüge der Lichtbiologie und Lichtpathologie. Strahlentherapie 1923.
2. Zur Aetiologie der Pellagra. Wiener klin. Wochenschr. 1910, Nr. 36.

Hausmann und Arzt:

1. Die sensibilisierende Wirkung des Haematoporphyrins. Biochem. Zeitschrift 1914, S. 67.
2. Zur Kenntnis der Hydroa. Strahlentherapie 1920, Bd. 11, S. 444.

Hegler, Fraenkel, Schumm:

Zur Lehre der Haematoporphyria congenita. Deutsche med. Wochenschrift 1913, Nr. 18.

Meyer-Betz:

Untersuchung über die biologische Wirkung des Haematoporphyrins und anderer Derivate der Blut- und Gallenfarbstoffe. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 112, S. 476.

Papendieck, A., und K. Bonath:

Ueber Porphyrins aus Blutfarbstoff. Hoppe-Seyler, Bd. 144, S. 60.

Roedelius und Schumm:

Ueber Haematoporphyrinausscheidung im Harn. Zeitschrift für urolog. Chirurgie, Bd. 3, S. 112

Schumm, Otto:

1. Beiträge zur Haematoporphyria cong. u. der natürlichen Porphyrine. Hoppe-Seyler, Bd. 98, S. 123.
2. Weitere Untersuchungen über Haematoporphyria cong., Hoppe-Seyler, Bd. 105, S. 158.
3. Ueber die natürlichen Porphyrine. Hoppe-Seyler, Bd. 126, S. 169.
4. Weitere Beiträge zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine und der Porphyratine. Hoppe-Seyler, Bd. 153, S. 225.
5. Ueber das Haematoporphyrin aus Harn und Knochen. Hoppe-Seyler, Bd. 98, S. 183.
6. Nachweis der natürlichen Porphyrine in serösen Flüssigkeiten und Organen. Hoppe-Seyler, Bd. 132, S. 62.
7. Ueber ein aus *a*-Haematoporphyrin bei der Darmfäulnis entstehendes Umwandlungsprodukt (Kopratin) und das dazu gehörige Porphyrin. Hoppe-Seyler, Bd. 149, S. 1.

Schumm mit Dankmeyer

Ueber das Vorkommen von Kopratin und den Blutnachweis in den Faeces. Hoppe-Seyler, Bd. 151, S. 126

Lebenslauf.

Ich bin am 8. Januar 1906 als Sohn des Kaufmanns *L. W. Dankmeyer* in Mülheim an der Ruhr geboren.

Nach bestandenem Abitur (Matthias-Claudius-Gymnasium zu Wandsbek) besuchte ich vom Sommersemester 1924 bis Wintersemester 1928/29 die Universitäten zu Hamburg und zu Freiburg i. Br. als Student der Medizin, bestand am 2. Mai 1926 in Freiburg die ärztliche Vorprüfung und am 15. Mai 1929 das medizinische Staatsexamen in Hamburg.